

Dermatological and cosmetic compsns. - contain lipid phase and nitrogenous cpd. esp. amino acid, oligo or polypeptide**BEST AVAILABLE COPY**

Patent number: FR2627385
Publication date: 1989-08-25
Inventor: PAULY MARC; KOULBANIS CONSTANTIN
Applicant: SEROBIOLGIQUES LAB SA (FR)
Classification:
- International: A61K8/14; A61K8/64; A61K8/65; A61K9/127;
A61K8/14; A61K8/30; A61K9/127; (IPC1-7): A61K7/48;
A61K9/50; A61K31/195; A61K31/395; A61K37/02
- european: A61K8/14; A61K8/64C; A61K8/65; A61K9/127;
A61Q19/00
Application number: FR19890001439 19890203
Priority number(s): FR19890001439 19890203; FR19880002164 19880223

Report a data error here**Abstract of FR2627385**

Dermatological and cosmetic bases contain hydrated lipidic lamellar phases, or liposome vesicles, contg. a nitrogenous cpd. esp. an amino acid, an oligo- or polypeptide, a protein, or their derivs. are disclosed. Nitrogenous cpds. may be glycine, alanine, valine, leucine, isoleucine, serine etc., 2-mercapto thiohistidine, and thanolamine. Such cpds. may be obtd. from blood or blood fractions, placental material, amniotic fluid, milk, biliary liquids, yeasts, bacteria and vegetable matter.. Liq. phase may contain phospholipids, cerebrosides, sphingolipids, cephalins, phosphoaminolipids, cerebroglucosides, gangliosides, opt. combined with natural or synthetic cholesterol. It constitutes 10-60%, esp. 20-50% of the total compsn. USE - The compsns. have a moisturising, nourishing, tissue regenerating, and growth stimulating effect on the dermal and epidermal cells, and on hair roots, and they accelerate tanning.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication :
(à utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 627 385

(21) N° d'enregistrement national :

89 01439

(51) Int Cl^a : A 61 K 9/50, 7/48, 31/195, 31/395, 37/02.

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 3 février 1989.

(30) Priorité :

(71) Demandeur(s) : LABORATOIRES SEROBIOLOGIQUES,
Société anonyme. — FR.

(43) Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 34 du 25 août 1989.

(60) Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

Division demandée le 3 février 1989 bénéficiant de la date de
dépôt du 23 février 1988 de la demande initiale n° 88 02164
(art. 14 de la loi du 2 janvier 1968 modifiée).

(72) Inventeur(s) : Marc Pauly ; Constantin Koulbanis.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire(s) : Cabinet Beau de Loménie.

(54) Composition notamment utile comme matière de base pour la préparation de compositions pharmaceutiques,
notamment dermatologiques et/ou cosmétiques.

(57) L'invention concerne une composition notamment utile
comme matière de base pour la préparation de compositions
pharmaceutiques, notamment dermatologiques et/ou cosméti-
ques.

Cette composition est caractérisée en ce qu'elle comprend
des vésicules du type liposomes contenant une substance
azotée, notamment un aminoacide, un oligo- ou polypeptide,
une protéine, et leurs dérivés.

Cette composition peut se présenter sous forme liposomée.
On obtient une amélioration de l'activité cosmétodynamique.

FR 2 627 385 - A1

D

05 Composition notamment utile comme matière de base pour la préparation de compositions pharmaceutiques, notamment dermatologiques et/ou cosmétiques comprenant des liposomes contenant une substance azotée, notamment aminoacides, oligo- ou polypeptides, protéines, et leurs dérivés, et composition pharmaceutique ou cosmétique ainsi préparée.

10 La présente invention concerne essentiellement une composition notamment utile comme matière de base pour la préparation de compositions pharmaceutiques, notamment dermatologiques et/ou cosmétiques comprenant des liposomes contenant une substance azotée, notamment aminoacides, oligo- ou polypeptides, protéines, et leurs dérivés, et composition pharmaceutique ou cosmétique ainsi préparée.

15 Plus particulièrement, l'invention concerne une composition notamment utile comme matière de base pour la préparation de compositions pharmaceutiques, notamment dermatologiques et/ou cosmétiques, caractérisée en ce qu'elle comprend des phases lamellaires lipidiques hydratées ou des vésicules type liposomes contenant une substance azotée, notamment un aminoacide, un oligo- ou polypeptide, une protéine, et leurs dérivés.

20 Ces substances azotées incorporées dans les liposomes pourront être issues du règne animal en étant extraites d'éléments ou organes tels que le thymus, la rate, le plasma et le sérum sanguins, le foie, la bile, les ovaires, le placenta, le lait, le liquide amniotique, la peau, les plumes, les poils, les crins, ou issues de bactéries, de levures, de fungi, ou encore issues de végétaux terrestres ou d'algues.

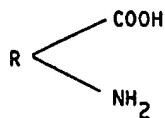
25 Ces extraits pourront être préparés par simple extraction, soit encore par un procédé biotechnologique.

30 Ces substances azotées pourront être préparées suivant un processus comportant une phase d'extraction suivie ou non d'un isolement des constituants natifs, soit d'une phase d'hydrolyse par adjonction d'enzymes ou complexes enzymatiques protéolytiques, par autolyse, etc.

35 Tous ces procédés sont bien connus à l'homme de l'art et n'ont donc pas besoin d'être décrits en détail ici.

Selon une caractéristique avantageuse de l'invention, les aminoacides précités répondent à la formule générale suivante :

05



- où R sera une chaîne aliphatique linéaire ou ramifiée, saturée,

pouvant porter un ou plusieurs atomes de carbone substitués par

une fonction méthyle.

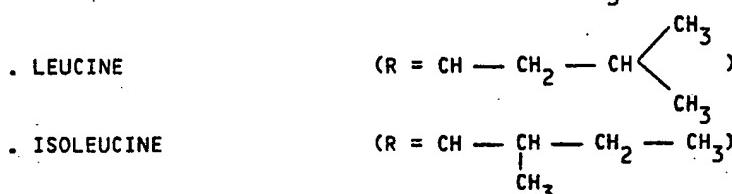
Exemple

- GLYCINE (R = CH₂)
- ALANINE (R = CH₃ — CH —)
- 15 et ses dérivés tels que acide α -amino-butyrique
acide γ -amino-butyrique
acide β -amino-isobutyrique
éthanolamine

20



25



25

- où R pourra être une chaîne aliphatique saturée, linéaire ou ramifiée, pouvant porter un ou plusieurs atomes de carbone substitués par une fonction alcool, par exemple :

30

- SERINE (R = CH — CH₂OH)
- THREONINE (R = CH — CHOH — CH₃)
- où R pourra être une chaîne aliphatique saturée, linéaire, soufrée
- CYSTEINE (R = CH — CH₂ — SH)
son dimère, la cystine et ses dérivés : taurine et ac. cystéine
- METHIONINE (R = CH — CH₂ — CH₂ — S — CH₃)

- où R pourra être une chaîne aliphatique saturée, linéaire, portant un groupement carboxyle :

. ACIDE ASPARTIQUE $(R = CH - CH_2 - COOH)$

. ACIDE GLUTAMIQUE $(R = CH - CH_2 - CH_2 - COOH)$

05 . (et son dérivé de cyclisation : l'acide pyrrolidone carboxylique)

Le radical COOH pourra être substitué par une fonction amine :

. ASPARAGINE $(R = CH - CH_2 - CO - NH_2)$

. GLUTAMINE $(R = CH - CH_2 - CH_2 - CO - NH_2)$

- où R pourra être une chaîne aliphatique saturée ou non, linéaire, substituée ou non, portant une fonction amine terminale :

. ACIDE α,β -DIAMINOPROPIONIQUE $(R = -CH - CH_2 - NH_2)$

. ACIDE α,β -DIAMINOBUTYRIQUE $(R = -CH - CH_2 - CH_2 - NH_2)$

. ORNITHINE $(R = -CH - CH_2 - CH_2 - CH_2 - NH_2)$

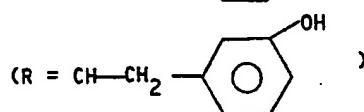
. LYSINE $(R = -CH - CH_2 - CH_2 - CH_2 - NH_2)$

15 . HYDROXYLYSINE $(R = -CH - CH_2 - CH_2 - CHOH - CH_2 - NH_2)$

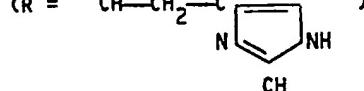
. ARGININE $(R = -CH - CH_2 - CH_2 - NH - C(NH_2)NH)$

- où R est une chaîne aliphatique comportant un cycle

20 . PHENYLALANINE $(R = CH - CH_2 - \text{C}_6\text{H}_4 -)$

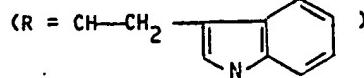


25 . TYROSINE $(R = CH - CH_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - OH -)$



25 . HISTIDINE et ses dérivés :
- 1-méthylhistidine
- 3-méthylhistidine

30 . TRYPTOPHANE $(R = CH - CH_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{C}_6\text{H}_1\text{N} -)$



- où R est engagé avec la fonction NH_2 dans un cycle pyrrolique :

. PROLINE

35 . HYDROXYPROLINE

Ces aminoacides et leurs dérivés pourront être utilisés seuls ou combinés entre eux en un nombre quelconque sans la formation de nouvelles substances, ou avec formation de nouvelles substances ou entités chimiques de manière à former des oligopeptides, polypeptides ou protéines selon le nombre d'unités combinées.

Selon une caractéristique particulièrement avantageuse de l'invention, les dérivés d'aminoacides utilisés selon l'invention comme substances azotées sont choisis parmi le groupe consistant en :

- Les bases aliphatiques telles que
 - . METHYLAMINE
 - . ISO-AMYLAMINE
 - . TETRAMETHYLENEDIAMINE
 - . PENTAMETHYLENEDIAMINE
- Les bétaines, telles que la bétaine proprement dite, la carnitine
 - L-citrulline
 - l'urée
 - l'acide urocanique
- L'acide pyrroglutamique
- L'acide pyruvique
- L'acide α -amino-acrylique
- L'acide α -cétoburyrique
- L'acide β -OH-méthylglutarique
- L'homocystéine
- L'acide homogentisique
- L'acide indolepyruvique
- L'acide céto glutarique
- L'acide amino adipique
- La mercapto-2-thiohistidine
- L'éthanolamine

Selon une autre caractéristique avantageuse de l'invention, ces aminoacides ou leurs dérivés peuvent être obtenus à l'état naturel, ou après hydrolyse enzymatique ménagée (en particulier par une hydrolyse trypsique) à partir de :

- les fractions sanguines animales, en particulier bovines ou équines, que ce soit le plasma total ou le sérum total, ou leurs fractions purifiées enrichies ou concentrées en certains composants,

05 - le placenta animal,

- le liquide amniotique animal,

- le lait animal,

- les liquides biliaires,

10 - les extraits de levure, en particulier les extraits de saccharomyces, de torula,

- les extraits de bactéries, en particulier extraits de Klebsiella, Bacillus,

- dans certains végétaux, en particulier au niveau des graines comme oligo- ou polypeptides, protéines et leurs dérivés.

15 On pourra utiliser :

- le glutathion, ayant une chaîne courte composée de trois acides aminés,

- la carnosine et l'ansérine, composés cycliques du muscle,

20 - les protéines de faible poids moléculaire, type protamine (PM = 2000 à 5000), l'histone, les globines, les prolamines et les glutélines végétales extraites des graines, ainsi que les oligopeptides des liquides biliaires ou amniotiques,

- l'albumine, qu'elle soit animale ou végétale,

- les scléroprotéines, en particulier :

25 * le collagène natif

* l'élastine native

* la fibroïne native

* la kératine native

De même, on pourra utiliser les hétéroprotéines

30 suivantes :

- les phosphoprotéines

- les glycoprotéines

- les lipoprotéines

Parmi les phosphoprotéines, on pourra utiliser la caséine
35 du lait, la vitelline, la vitellénine et la phosvitine du jaune d'oeuf.

Parmi les glycoprotéines, on choisira avantageusement l'ovalbumine de l'oeuf, la ribonucléase et désoxyribonucléase, les mucines, l'orosomucoïde, les glycoprotéines et peptidoglycans des membranes des bactéries, tels que la muréine et les muropeptides,
05 la fétuine du sérum de veau.

De même, on pourra utiliser divers sphingocéramides.

En outre, parmi les Lipoprotéines, on pourra utiliser avantageusement l' α ou β -lipoprotéine du sérum, la lipovitelline et la lipovitellénine du jaune d'oeuf, la chloroplastine des feuilles.
10

La présente invention couvre également, selon un second aspect, les compositions pharmaceutiques, notamment dermatologiques et/ou cosmétiques préparées à partir d'une composition telle que précédemment définie.

Avantageusement, la proportion des principes actifs utilisés, comprenant la ou les substances azotées précitées, est de 0,01 à 20 % en poids, avantageusement de 0,01 à environ 10 % en poids par rapport au poids de la composition totale.
15

Ces compositions pourront être formulées sous forme de gel, de crème, de lait, de baume, de lotion, de manière à présenter une activité hydratante, nourrissante, régénératrice, stimulante de la croissance des cellules épidermiques, dermiques, du bulbe pileux, ou encore protectrice.
20

Selon une autre caractéristique avantageuse de l'invention, les principes actifs précités sont au moins en partie incorporés dans des phases lamellaires lipidiques hydratées ou dans des vésicules type liposome, notamment à une proportion de 10 à 60 %, encore mieux de 20 à 50 %, en poids des vésicules ou des phases lamellaires lipidiques par rapport à la composition totale.
25

Les aminoacides selon l'invention, utilisés sous forme liposomée, seuls ou combinés entre eux, tout en étant ainsi engagés dans des liaisons peptidiques en formant des oligopeptides, polypeptides ou des protéines, procurent les activités suivantes :
30

- un confort cutané,
- un effet hydratant,
- 35 - un effet nutritif sur les cellules épidermiques et dermiques,

- un effet modulateur sur l'activité cellulaire (stimulation de la croissance, allongement de la durée de survie, une augmentation des sécrétions et production cellulaire),
 - un effet protecteur cellulaire,
- 05 - un effet réparateur ou régénératrice.

On obtient ainsi une stimulation de la croissance des kératinocytes épidermiques, du bulbe pileux, des fibroblastes dermiques ainsi que sur la production de leurs métabolites, des enzymes, des hormones, des énergies, des produits de sécrétion, 10 d'excrétion.

Des compositions actuellement préférées sont données dans les exemples suivants donnés à titre d'illustration de l'invention, sans en limiter la portée. Ces exemples font tous partie intégrante de l'invention. Dans les exemples, les formulations de compositions 15 sont des formulations centésimales données en poids, qui correspondent donc également à des pourcentages en poids.

Les compositions contenant des liposomes selon l'invention peuvent être préparées selon la technique suivante :

Les principes actifs sont tout d'abord préparés sous 20 forme d'une solution aqueuse.

Les phases lamellaires lipidiques ou les vésicules des liposomes seront constituées d'au moins une substance suivante, constituant une phase lipidique.

- les phospholipides, d'origine naturelle ou synthétique,
- 25 - Les phospholipides associés à des glycérides,
- les phospholipides associés à des glycolipides,
- les cérébroside,
- les sphingolipides,
- les céphalines,
- 30 - les phosphoaminolipides,
- les cérébroglucosides,
- les gangliosides,
- éventuellement combinés à du cholestérol, naturel ou synthétique.

Cette phase lipidique est tout d'abord dissoute dans un 35 solvant volatil, variant selon le type de phospholipides ou sphin-

golipides choisi, par exemple un solvant organique tel que le chloroforme, le méthanol.

La solution lipidique obtenue est placée dans un ballon puis évaporée sous pression réduite dans un évaporateur rotatif, jusqu'à formation d'un film sur les parois du ballon.

Puis on ajoute, sous agitation constante, la solution aqueuse des principes actifs à encapsuler, ce qui permet d'obtenir une suspension.

La suspension obtenue est passée aux ultrasons.

On obtient ainsi une suspension de vésicules type liposome incorporant au moins en partie les principes actifs en solution aqueuse.

L'encapsulation des principes actifs ainsi réalisée entraîne une optimisation de leur activité cosmétodynamique.

Les exemples suivants concernent ainsi des compositions dites liposomées qui peuvent être obtenues selon cette technique.

Exemple 1 : Composition Liposomée

- Phase lipidique :

20	.	PHOSPHOLIPIDES	90
	.	CHOLESTEROL	10

- Phase active aqueuse :

25	.	PLASMA HYDROLYSE	10,00
	.	GLUTATHION	0,15
	.	CARNOSINE	1,00
	.	METHYLPARABEN	0,20
	.	EAU DISTILLÉE	asp 100,00

La préparation est réalisée selon la technique ci-dessus décrite.

Exemple 2 : Composition Liposomée

- Phase lipidique :

.	SPHINGOLIPIDES	90
.	CHOLESTEROL	10

- Phase active aqueuse :

.	TYROSINE	0,30
.	ARGININE	0,30

• MÉTHYLPARABEN	0,10
• EAU DISTILLEE	qsp 100,00

La préparation est réalisée selon la technique ci-dessus décrite.

05 Exemple 3 : Composition liposomée

- Phase lipidique :

• PHOSPHOLIPIDES	90
• CHOLESTEROL	10

- Phase active aqueuse :

10 • ELASTINE NATIVE	1,00
• COLLAGENE NATIF	0,50
• L-CYSTEINE	0,50
• ACIDE GLUTAMIQUE	1,00
• L-LYSINE	0,80
15 • OH-PROLINE	0,80
• HYDROLYSAT de LAIT	1,00
• MÉTHYLPARABEN	0,15
• EAU DISTILLEE	qsp 100,00

La préparation est réalisée selon la technique ci-dessus exposée.

Exemple 4 : Composition liposomée

- Phase lipidique :

• CEREBROSIDES	90
• CHOLESTEROL	10

25 - Phase active aqueuse :

• HYDROLYSAT de PLASMA	0,50
• GLYCOPROTEINES du PLASMA	1,00
• VITELLINE	0,80
• ALBUMINE	1,00
30 • L-ALANINE	0,25
• UREE	0,70
• MÉTHYLPARABEN	0,10
• EAU DISTILLEE	qsp 100,00

La préparation de la composition liposomée est réalisée 35 selon la technique ci-dessus décrite.

Exemple 5 : Composition liposomée

- Phase lipidique :

	.	PHOSPHOLIPIDES	90
	.	CHOLESTEROL	10
05	-	Phase active aqueuse :	
	.	HYDROLYSAT de PLACENTA	10,00
	.	HYDROLYSAT de KERATINE	3,00
	.	LIQUIDE AMNIOTIQUE	10,00
	.	METHYLPARABEN	0,20
10	.	EAU DISTILLEE	qsp 100,00

La préparation de cette composition liposomée est réalisée selon la technique ci-dessus décrite.

Exemple 6 : Composition liposomée

- Phase lipidique :

15	.	PHOSPHOLIPIDES	90
	.	CHOLESTEROL	10
20	-	Phase active aqueuse :	
	.	ACIDE PYRROLIDONE CARBOXYLIQUE	1,00
	.	UREE	1,00
	.	EXTRAIT de THYMUS	10,00
	.	METHYLPARABEN	0,20
	.	EAU DISTILLEE	qsp 100,00

On prépare cette composition de la même manière que pour les exemples précédents 1 à 5.

Exemple 7 : Composition liposomée

- Phase lipidique :

	.	PHOSPHOLIPIDES	90
	.	CHOLESTEROL	10
30	-	Phase active aqueuse :	
	.	MANNITOL	0,10
	.	LEUCINE	0,10
	.	PROLINE	0,40
	.	GLYCINE	0,40
	.	L-CYSTEINE	0,10
35	.	L-METHIONINE	0,10
	.	ACIDE DESOXYRIBONUCLEIQUE	0,50

• MÉTHYLPARABEN	0,20
• EAU DISTILLÉE	q.s.p. 100,00

Cette composition est préparée comme décrit pour les exemples 1 à 6.

05 Exemple 8 : Composition Liposomée

- Phase lipidique :

• PHOSPHOLIPIDES	90
• CHOLESTEROL	10

- Phase active aqueuse

10 • HYDROLYSAT de LEVURE	10,00
• FIBRONECTINE	0,50
• GLYCOGENE	5,00
• GLYCOLYSAT de FUCUS	2,00
• ACIDE HYALURONIQUE, Na sel	0,10
15 • MÉTHYLPARABEN	0,20
• EAU DISTILLÉE	q.s.p. 100,00

On prépare cette composition liposomée comme pour les exemples précédents 1 à 7.

Exemple 9 : Composition liposomée

20 - Phase lipidique :

• PHOSPHOLIPIDES	90
• CHOLESTEROL	10

- Phase active aqueuse :

25 • LIQUIDE AMNIOTIQUE	10,00
• SORBITOL	1,00
• BETAINE	0,50
• EXTRAIT d'OVaire	10,00
• LAIT HYDROLYSE	5,00
• FRUCTOSE	2,00
30 • ETHANOLAMINE	0,30
• ORNITHINE	0,90
• MÉTHYLPARABEN	0,20
• EAU DISTILLÉE	q.s.p. 100,00

On prépare cette composition liposomée comme pour les exemples précédents 1 à 8.

Exemple 10 : Composition liposomée

- Phase lipidique :

	.	PHOSPHOLIPIDES	90
	.	CHOLESTEROL	10
05	-	Phase active aqueuse :	
	.	CHONDROITINE SULFATE	1,00
	.	ACIDE HYALURONIQUE, Na	2,00
	.	BETAINE	0,50
	.	EXTRAITS BILIAIRES	0,20
10	.	ACIDE PYRUVIQUE	0,20
	.	METHYLPARABEN	0,20
	.	EAU DISTILLEE	qsp 100,00

On prépare cette composition liposomée comme pour les exemples précédents 1 à 9.

Exemple 11 : Composition liposomée

- Phase lipidique :

	.	SPHINGOLIPIDES	95
	.	CHOLESTEROL	5
	-	Phase active aqueuse :	
20	.	ADN	2,00
	.	GLYCOGENE	2,00
	.	LIQUIDE AMNIOTIQUE	0,50
	.	METHYLPARABEN	0,20
	.	EAU DISTILLEE	qsp 100,00

On prépare cette composition liposomée comme pour les exemples précédents 1 à 10.

Ces compositions faisant l'objet des exemples 1 à 11 pourront être utilisées telles quelles comme compositions pharmaceutiques, notamment dermatologiques et/ou cosmétiques, ou pourront être utilisées comme matière de base pour la formulation de compositions pharmaceutiques, notamment dermatologiques et/ou cosmétiques.

Pour ce faire, on pourra incorporer d'autres principes actifs ou des véhicules excipients habituels. Par exemple, on pourra gélifier ces compositions, ce qui est avantageux pour la stabilité des vésicules.

Dans la composition terminée, la phase lipidique de la composition liposomée peut constituer de 10 à 60 %, de préférence de 20 à 60 % de la composition totale.

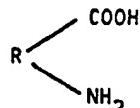
05 Avec les compositions de l'invention, notamment les compositions 1 à 11 ci-dessus décrites, on obtient une activité supérieure principalement en ce qui concerne l'activité hydratante par reconstitution du NMF (Natural Moisturing Factor), nourrissante, régénératrice tissulaire, stimulante de la croissance des cellules épidermiques, dermiques, du bulbe pileux, et une accélération du
10 bronzage.

Les compositions selon l'invention pourront contenir d'autres principes actifs et notamment ceux de nature glucidique (osique, osidique, hétérosidique), d'origine naturelle ou synthétique.

15 L'invention comprend donc tous les moyens constituants des équivalents techniques des moyens décrits ainsi que leur diverses combinaisons.

REVENDICATIONS

1. Composition notamment utile comme matière de base pour la préparation de compositions pharmaceutiques, notamment dermatologiques, et/ou cosmétiques, caractérisée en ce qu'elle comprend des phases lamellaires lipidiques hydratées ou des vésicules de type liposomes contenant au moins une substance azotée, notamment un aminoacide, un oligo- ou polypeptide, une protéine, et leurs dérivés.
- 05 2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'aminoacide précité répond à la formule générale suivante :



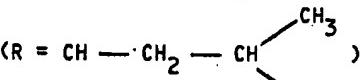
15

- où R sera une chaîne aliphatique linéaire ou ramifiée, saturée, pouvant porter un ou plusieurs atomes de carbone substitués par une fonction méthyle, tel que :

- GLYCINE $(\text{R} = \text{CH}_2)$
- 20 • ALANINE $(\text{R} = \text{CH}_3 — \text{CH} —)$
et ses dérivés tels que acide α -amino-butyrique
acide β -amino-butyrique
acide γ -amino-isobutyrique
éthanolamine

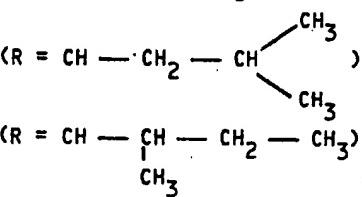
25

- VALINE $(\text{R} = \text{CH} — \text{CH} — \text{CH}_3)$



30

- LEUCINE $(\text{R} = \text{CH} — \text{CH}_2 — \text{CH} — \text{CH}_3)$



30

- ISOLEUCINE $(\text{R} = \text{CH} — \underset{\text{CH}_3}{\text{CH}} — \text{CH}_2 — \text{CH}_3)$



35

- où R pourra être une chaîne aliphatique saturée, linéaire ou ramifiée, pouvant porter un ou plusieurs atomes de carbone substitués par une fonction alcool, par exemple :

- . SERINE (R = CH — CH₂OH)
 . THREONINE (R = CH — CH(OH) — CH₃)
 - où R pourra être une chaîne aliphatique saturée, linéaire, soufrée, tel que :

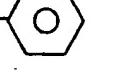
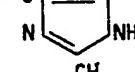
05 . CYSTEINE (R = CH — CH₂ — SH)
 son dimère, la cystine et ses dérivés : taurine et ac. cystéique
 . METHIONINE (R = CH — CH₂ — CH₂ — S — CH₃)
 - où R pourra être une chaîne aliphatique saturée, linéaire, portant un groupement carboxyle, tel que :

10 . ACIDE ASPARTIQUE (R = CH — CH₂ — COOH)
 . ACIDE GLUTAMIQUE (R = CH — CH₂ — CH₂ — COOH)
 (et son dérivé de cyclisation : l'acide pyrrolidone carboxylique)
 Le radical COOH pourra être substitué par une fonction amine, tel que :

15 . ASPARAGINE (R = CH — CH₂ — CO — NH₂)
 . GLUTAMINE (R = CH — CH₂ — CH₂ — CO — NH₂)
 - où R pourra être une chaîne aliphatique saturée ou non, linéaire, substituée ou non, portant une fonction amine terminale, tel que :

20 . ACIDE α,β -DIAMINOPROPIONIQUE (R = CH — CH₂ — NH₂)
 . ACIDE α,β -DIAMINOBUTYRIQUE (R = CH — CH₂ — CH₂ — NH₂)
 . ORNITHINE (R = CH — CH₂ — CH₂ — CH₂ — NH₂)
 . LYSINE (R = CH — CH₂ — CH₂ — CH₂ — NH₂)
 . HYDROXYLYSINE (R = CH — CH₂ — CH₂ — CHOH — CH₂ — NH₂)
 25 . ARGININE (R = CH — CH₂ — CH₂ — NH — C — NH₂)
 NH

- où R est une chaîne aliphatique comportant un cycle, tel que :

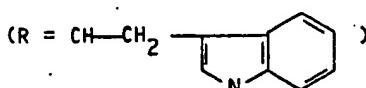
30 . PHENYLALANINE (R = CH — CH₂ — )
 . TYROSINE (R = CH — CH₂ — )
 . HISTIDINE (R = CH — CH₂ — C — )
 CH

et ses dérivés :

- 1-méthylhistidine
- 3-méthylhistidine

05

TRYPTOPHANE



- où R est engagé avec la fonction NH₂ dans un cycle pyrrolique,
tel que :

10

PROLINE

HYDROXYPROLINE,

ou un dérivé d'aminoacides choisi parmi :

- Les bases aliphatiques telles que

. METHYLAMINE

15

. ISO-AMYLAMINE

. TETRAMETHYLENEDIAMINE

. PENTAMETHYLENEDIAMINE

- Les bétaines, telles que la bétaine proprement dite, la carnitine

- L-citrulline

20

- l'urée

- l'acide urocanique

- l'acide pyrroglutamique

- l'acide pyruvique

- l'acide α -amino-acrylique

25

- l'acide α -cétoburyrique- l'acide β -OH-méthylglutarique

- l'homocystéine

- l'acide homogentisique

- l'acide indolepyruvique

30

- l'acide cétoglutarique

- l'acide amino adipique

- la mercapto-2-thiohistidine

- l'éthanolamine

ledit aminoacide ou son dérivé pouvant être obtenu à partir de :

- les fractions sanguines animales, en particulier bovines ou équines, que ce soit le plasma total ou le sérum total, ou leurs fractions purifiées enrichies ou concentrées en certains compo-

05 sants ;

- le placenta animal ;

- le liquide amniotique animal ;

- le lait animal ;

- les liquides biliaires ;

10 - les extraits de levure, en particulier les extraits de saccharomyces, de torula ;

- les extraits de bactéries, en particulier extraits de Klebsiella, Bacillus ;

- de certains végétaux, en particulier au niveau des graines ;

15 - d'oligopeptides, le peptide de la protéine pourra être choisi parmi :

- le glutathione, la carnosine, l'ansérine,

- les protéines de faible poids moléculaire, type protamine (PM = 2000 à 5000), histones, globines, prolamines et glutélines végé-

20 tales extraites des graines, ainsi que les oligopeptides des liquides biliaires ou amniotiques ;

- albumine animale ou végétale ;

- les globulines ;

- les scléroprotéines comme le collagène natif, l'élastine native, la fibroïne native, la kératine native ;

25 - les hétéroprotéines incluant les phosphoprotéines, comme la caséine du lait, la vitelline, la vitellénine, la phosvitine du jaune d'oeuf ;

- les glycoprotéines comme l'ovalbumine de l'oeuf, la ribonucléase et désoxyribonucléase, les mucines, l'orosomucoïde, les glycoprotéines et peptidoglycane des membranes des bactéries comme la muréine et les muropeptides, la fétuine du sérum de veau ;

30 - Les lipoprotéines comme l' α et β -lipoprotéine du sérum, la lipovitelline et la lipovitellénine du jaune d'oeuf, la chloroplas-

35 tine des feuilles.

3. Composition pharmaceutique, notamment dermatologique et/ou cosmétique, caractérisée en ce qu'elle est préparée à partir d'une composition telle que définie à la revendication 1 ou 2.
4. Composition pharmaceutique ou cosmétique selon la revendication 3, caractérisée en ce que la proportion des principes actifs représente de 0,01 à 20 %, de préférence de 0,01 à environ 10 % en poids de la composition totale.
5. Composition pharmaceutique ou cosmétique selon la revendication 3 ou 4, caractérisée en ce que les principes actifs, comprenant au moins une substance azotée telle que précédemment définie, sont au moins en partie incorporés dans des phases lamellaires lipidiques hydratées ou dans des vésicules type liposome, la phase lipidique représentant avantagusement de 10 à 60 %, encore mieux de 20 à 50 % de la composition totale.
6. Composition pharmaceutique ou cosmétique selon l'une des revendications 3 à 5, caractérisée en ce qu'elle est constituée par la composition suivante :
- Phase lipidique :

• Sphingolipides	90
• Cholestérol	10
 - Phase active aqueuse :

• Tyrosine	0,30
• Arginine	0,30
• Méthylparaben	0,10
• Eau distillée qsp	100
7. Composition pharmaceutique ou cosmétique selon l'une des revendications 3 à 5, caractérisée en ce qu'elle est constituée par la composition suivante :
- Phase lipidique :

• Phospholipides	90
• Cholestérol	10
 - Phase active aqueuse :

• Hydrolysat de placenta	10,00
• Hydrolysat de kératine	3,00
• Liquide amniotique	10,00

• Méthylparaben 0,20
• Eau distillée qsp 100,00

8. Composition pharmaceutique ou cosmétique selon l'une des revendications 3 à 5, caractérisée en ce qu'elle est constituée par

05 la composition suivante :

- Phase lipidique :

• Phospholipides 90
• Cholestérol 10

- Phase active aqueuse

10 . Hydrolysat de levure 10,00
 . Fibronectine 0,50
 . Glycogène 5,00
 . Glycolysat de Fucus 2,00
 . Acide hyaluronique, Na sel 0,10
 . Méthylparaben 0,20
 . Eau distillée qsp 100,00

15

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.